



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 7/48, 35/78	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/05299 (43) Date de publication internationale: 12 février 1998 (12.02.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01820 (22) Date de dépôt international: 19 novembre 1996 (19.11.96) (30) Données relatives à la priorité: 96/09893 2 août 1996 (02.08.96) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SEDERMA S.A. [FR/FR]; 29, rue du Chemin Vert, Boîte postale 33, F-78610 Le Perray en Yvelines (FR). (72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): GREFF, Daniel [FR/FR]; 10, rue du Colombier, F-78490 Mère (FR).	(81) Etats désignés: AU, CN, CZ, JP, KR, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
<p>(54) Title: NOVEL COSMETIC COMPOSITIONS FOR BEAUTIFYING AND LIGHTENING SKIN</p> <p>(54) Titre: NOUVELLES COMPOSITIONS COSMETIQUES POUR EMBELLIR ET ECLAIRCIR LA PEAU</p> <p>(57) Abstract</p> <p>Plantes of genus <i>Mitracarpus</i> (Rubiaceae family) are used to produce extracts useful in cosmetics for lightening skin, removing brown patches and enhancing skin complexion. Species <i>M. Scaber</i> Zucc., <i>M. Villosus</i> and <i>M. Verticillatus</i>, <i>inter alia</i>, may be used. The extracts are obtained by conventional (maceration, decoction) or novel (microwaves, ultrasound) methods and may contain variable amounts of phenolic, hydroquinone or flavonoid derivatives, particularly harounoside, a pentalongine hydroquinone diglucoside. Said extracts are preferably used in combination with bearberry (<i>Arctostaphylos Uva ursi</i> L.) extracts.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Les plantes du genre <i>Mitracarpus</i> (famille des Rubiacées) sont utilisées pour la fabrication d'extraits destinée à l'industrie en cosmétique pour éclaircir la peau, enlever les taches brunes et pour améliorer et homogénéiser le teint. Entre autres, on peut utiliser les espèces <i>M. scaber</i> Zucc., <i>M. villosus</i>, <i>M. verticillatus</i>. Les extraits, obtenus par les méthodes habituelles (macération, décoction) ou nouvelles (micro-ondes, ultrasons), peuvent contenir des quantités variables de dérivés phénoliques, hydroquinones ou flavonoïques, en particulier de l'harounoside, un pentalongine hydroquinone diglucoside. Ces extraits sont préférentiellement utilisés en combinaison avec les extraits de busserole (<i>Arctostaphylos Uva ursi</i> L.).</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	B Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

Nouvelles compositions cosmétiques pour embellir et éclaircir la peau.

La pigmentation de la peau est due à la synthèse de mélanine dans les cellules spécialisées, ainsi qu'à la distribution homogène de cette mélanine dans les kératinocytes de l'épiderme. Dans une peau saine, cette synthèse est bien réglée, modulée par l'exposition au soleil et par le processus de desquamation.

Il arrive, néanmoins, dans de nombreux cas que ce processus complexe soit dérégulé : un manque de mélanogénèse (soit dû à un problème génétique, soit à la suite d'une blessure de la peau) est aussi possible qu'une surabondance localisée de pigmentation : les taches de rousseur, les taches de sénescence, et les taches diffuses (chloasma, taches de grossesse) en sont les phénomènes les plus connus.

Puisque ces symptômes ne constituent pas de véritables pathologies, étant plus un problème d'esthétique que de santé, et puisque la mélanogénèse a lieu au sein de l'épiderme, c'est l'industrie cosmétique qui s'est intéressée à ce problème.

De nombreuses molécules ou substances ont été proposées pour traiter l'hyperpigmentation de la peau, mais peu ont pu être retenues pour une application topique cosmétique (problème d'irritation, de législation, de toxicité). Celles qui restent après cette sélection ne sont en général pas très efficaces.

L'objet du présent brevet est la découverte que les extraits des plantes appartenant au genre *Mitracarpus* (famille des Rubiacées) possèdent une forte activité biologique qui permet de les employer avantageusement dans des compositions cosmétiques destinées à la dépigmentation, donc pour éclaircir la peau, diminuer les taches de rousseur, les taches brunes, le chloasma et d'autres dyschromies cutanées.

Les espèces utilisables du genre *Mitracarpus* comprennent entre autres les plantes *M. scaber* Zucc., *M. villosus*, *M. verticillatus* sans que cette liste soit limitative. La présence de dérivés de l'hydroquinone, par exemple

l'harounoside (pentalongine hydroquinone diglucoside ou β -D-glucopyranoside 1H-naphtho [2,3-c] pyran-5,10-diyl bis) (cité par

Harouna et al. dans *Phytochemistry*, 1995, 39, 1483-4) pourrait être liée à l'activité éclaircissante des extraits.

L'avantage des extraits de cette plante réside dans un ratio favorable d'activité biologique sur matière sèche (et couleur associée), ce qui est souvent problématique en phytothérapie cosmétique. Les extraits sont stables, sans forte odeur et facilement utilisés dans tous types de produits cosmétiques. Les solvants d'extraction pour la préparation des extraits, objets du présent brevet peuvent être choisis parmi l'eau, le propylène glycol, le butylène glycol, la glycérine, les polyéthylène glycols, les éthers méthyliques ou éthyliques des diglycols, les polyols cycliques, les diglycols éthoxylés ou propoxylés ou tout mélange de ces solvants.

Les extraits peuvent être obtenus par macération de la plante dans le solvant d'extraction, pendant une durée plus ou moins longue. A la place de la macération simple, on peut employer des techniques à contre-courant, la décoction, la lixiviation, l'extraction à l'aide d'ultrasons ou de micro-ondes.

Pour certaines applications cosmétiques il peut s'avérer utile de préparer un extrait sec à partir de l'extrait liquide. Ceci peut être réalisé par les techniques classiques de précipitation, de séchage, d'évaporation, d'atomisation ou de lyophilisation.

D'autres plantes, comme la busserole (*Arctostaphylos Uva ursi* L.) contiennent des dérivés d'hydroquinone et sont déjà utilisées pour la dépigmentation cutanée. Un aspect particulier de la découverte, objet du présent brevet, est le fait que la combinaison des extraits de *Mitracarpus spp.* et de *Arctostaphylos Uva ursi* L. (Busserole) est particulièrement active dans cette application, plus que l'addition simple des effets de chacun de ces extraits ne le laisse supposer.

Des exemples vont illustrer les réalisations du brevet :

Exemple n° 1 : préparation d'un extrait de *Mitracarpus scaber* Zucc..

100 g de plantes (parties aériennes) sèches sont broyées finement, puis mélangés avec le solvant d'extraction (glycérine/eau 80/20) et extrait par chauffage rapide aux micro-ondes. Après la séparation des plantes du solvant, l'extrait est décoloré, éventuellement conservé et standardisé.

Exemple n° 2 : crème dépigmentante

	Brij ^R 721	2.4
	Brij ^R 72	2.6
	Arlamol ^R E	8.0
5	Cire d'abeille	0.5
	Abil ^R ZP 2434	3.0
	Propylène glycol	3.0
	Carbopol ^R 941	0.25
	Triéthanolamine	0.25
10	Extrait de <i>Mitracarpus scaber</i> Zucc.	7.0
	Eau, conservateurs, parfums qsp	100 g.

Exemple n° 3 : Activité biochimique de l'extrait de *Mitracarpus villosus*.

Un extrait préparé selon la méthode d'extraction décrite dans l'exemple n° 1 est soumis au test d'activité inhibitrice de la tyrosinase. La tyrosinase est l'enzyme clé de la mélanogénèse.

Elle convertit la tyrosine en dopa et le dopa en dopachrome. La réaction enzymatique peut être suivie par spectroscopie à 475 nm (apparition du dopachrome). Une action dépigmentante passe – la plupart du temps – par une inhibition de cette réaction enzymatique, empêchant ainsi la synthèse de nouvelles molécules de mélanine dans la peau.

Le test, effectué selon les protocoles enzymatiques standards décrits dans la littérature, montre la forte activité de l'extrait de *Mitracarpus villosus*. L'effet d'inhibition dépend de la dose : à 0.0125% l'inhibition est de 45%, à 0.025% elle monte à 69%, à 0.05% elle est de 93% et à 0.1% elle est à 99.5%. En combinaison 3:1 à 1:3 (p/p) avec un extrait semblable obtenu à partir de la busserole, les concentrations actives peuvent encore être baissées grâce à un effet évident de synergie entre les deux extraits.

Les extraits de *Mitracarpus spp.* seuls ou en association avec les extraits d'*Arctostaphylos Uva ursi* L. objets du brevet peuvent être employés dans les produits cosmétiques et dermopharmaceutiques de toute sorte. De telles compositions présentent des activités régulatrices du teint, de coloration de la peau, de diminution de l'intensité des taches brunes (taches de rousseur), d'élimination ou atténuation des symptômes de chloasma.

Leur utilisation principale est la cosmétique de soins cutanés spécifiques (éclaircissement de la peau) mais les extraits peuvent être incorporés dans tout produit cosmétique puisque outre les activités dépigmentantes des substances contenus dans les extraits, on constate que ces mêmes extraits, surtout en combinaison avec les extraits de busserole (*Arctostaphylos Uva ursi* L.) contribuent à une restructuration de l'épiderme, améliorent l'aspect de la peau, diminuent la micro-circulation capillaire (effet anti-couperose), donnent élasticité et fermeté à la peau fatiguée.

Les extraits de *Mitracarpus spp.* seuls ou en association avec les extraits d' *Arctostaphylos Uva ursi* L. objet du brevet peuvent trouver application également dans les traitements du cuir chevelu (anti-pelliculaire) ou de la peau acnéique.

Les extraits de *Mitracarpus spp.* seuls ou en association avec les extraits d' *Arctostaphylos Uva ursi* L. objet du présent brevet peuvent être utilisés dans toute forme galénique employée en cosmétique : émulsions H/E et E/H, laits, lotions, gels, pommades, lotions corporelles, lotions capillaires, shampooings, savons, sticks et crayons, sprays, sans que cette liste soit limitative.

Il est possible d'incorporer les extraits de *Mitracarpus spp.* seuls ou en association avec les extraits d' *Arctostaphylos Uva ursi* L. décrits dans des vecteurs cosmétiques comme les liposomes, les chylomicrons, les macro-, micro-et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, de les absorber sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.

La concentration d'utilisation de ces extraits de *Mitracarpus spp.* seuls ou en association avec les extraits d' *Arctostaphylos Uva ursi* L. peut varier entre 0.01 et 90% (p/p), préférentiellement entre 0.5 et 10% dans le produit fini. Les extraits de *Mitracarpus spp.* seuls ou en association avec les extraits d' *Arctostaphylos Uva ursi* L. peuvent être combinés dans les compositions cosmétiques avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique: lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits d'autres plantes, extraits tissulaires, extraits marins.

REVENDICATIONS

- 1) Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité dépigmentante, inhibant ou régulant la mélanogénèse et la coloration de la peau, agissant contre les taches brunes (taches de rousseur), chloasma ou autres décolorations, caractérisées en ce qu'elles contiennent au moins un extrait de plantes du genre *Mitracarpus* (famille des Rubiaceae).
- 2) Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité dépigmentante selon la revendication 1 caractérisées en ce que les extraits de *Mitracarpus* précités sont obtenus à partir de la plante entière ou de préférence à partir de la partie aérienne de *Mitracarpus scaber* Zucc., de *Mitracarpus villosus* ou de *Mitracarpus verticillatus*.
- 3) Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité dépigmentante selon l'une quelconque des revendications de 1 à 2 caractérisées en ce que les extraits de *Mitracarpus* sont utilisés en combinaison avec un extrait d' *Arctostaphylos Uva ursi* L. (busserole) pour un effet synergique.
- 4) Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité dépigmentante selon l'une quelconque des revendications de 1 à 3 caractérisées en ce que l'extrait de *Mitracarpus* seul ou en association avec les extraits d' *Arctostaphylos Uva ursi* L. est obtenu grâce à une extraction des plantes au moyen des techniques de macération, de lixiviation, de décoction, d'extraction à contre courant, d'extraction à l'aide d'ultrasons ou de micro-ondes.

- 5) Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité dépigmentante selon l'une quelconque des revendications de 1 à 4 caractérisées en ce que le solvant d'extraction est choisi parmi le groupe constitué par : l'eau, le propylène glycol, le butylène glycol, la glycérine, le polyéthylène glycol, les éthers méthyliques ou éthyliques des diglycols, les polyols cycliques, les diglycols éthoxylés ou propoxylés ou tout mélange de ces solvants.
- 6) Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité dépigmentante selon l'une quelconque des revendications de 1 à 5 caractérisées en ce que l'extrait est utilisé soit sous forme liquide soit sous forme sèche obtenue par précipitation, atomisation, évaporation ou lyophilisation.
- 7) Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité dépigmentante selon l'une quelconque des revendications de 1 à 6 caractérisées en ce que la concentration des extraits de *Mitracarpus* seuls ou en association avec les extraits d' *Arctostaphylos Uva ursi* L. est comprise entre 0.01 et 90% (p/p), préférentiellement entre 0.5 et 10% en poids de la composition totale.
- 8) Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité dépigmentante selon l'une quelconque des revendications de 1 à 7 caractérisées en ce que les extraits de *Mitracarpus* seuls ou en association avec les extraits d' *Arctostaphylos Uva ursi* L. sont utilisés dans toute forme galénique employée en cosmétique ou dermopharmacie à savoir les émulsions H/E et E/H, laits, lotions, gels, pommades, lotions corporelles, lotions capillaires, shampooings, savons, sticks et cravons, sprays.

- 5 9) Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité dépigmentante selon l'une quelconque des revendications de 1 à 8 caractérisées en ce que les extraits de *Mitracarpus* seuls ou en association avec les extraits d'*Arctostaphylos Uva ursi* L. sont incorporés dans des vecteurs cosmétiques comme les liposomes, les chylomicrons, les macro-, micro- et nanoparticules ainsi que les macro-, micro- et nanocapsules, ou absorbés sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.
- 10 10) Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité dépigmentante selon l'une quelconque des revendications de 1 à 9 caractérisées en ce que les extraits de *Mitracarpus* seuls ou en association avec les extraits d'*Arctostaphylos Uva ursi* L. sont combinés dans les compositions cosmétiques avec tout autre
- 15 ingrédient habituellement utilisé en cosmétique : lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits de plantes, extraits tissulaires, extraits marins.
- 20 11) Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques à activité dépigmentante selon l'une quelconque des revendications de 1 à 10 caractérisées en ce que les extraits de *Mitracarpus* seuls ou en association avec les extraits d'*Arctostaphylos Uva ursi* L. sont utilisés dans les applications cosmétiques pour les soins de la peau, particulièrement la régulation du teint, la dépigmentation, l'élimination
- 25 ou l'atténuation des taches brunes (taches de rousseur), des symptômes de chloasma et autres dyschromies cutanées, mais également pour une restructuration de l'épiderme, une amélioration de l'aspect de la peau, une diminution de la micro-circulation capillaire (effet anti-couperose), une amélioration de l'élasticité et la
- 30 fermeté à la peau fatiguée.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ational Application No
PCT/FR 96/01820

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K7/48 A61K35/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY, vol. 40, no. 2, 1993, IRELAND, pages 137-140, XP000671642 IROBI O.N.: "antifungal activities of crude extracts of mitracarpus villosus" see the whole document ---	1,2,4,5, 7,8,11
X	INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACOGNOSY, vol. 32, no. 2, 1994, pages 191-196, XP000671640 EKPENDU T. O.: "antiinflammatory and antimicrobial activities of mitracarpus scaber extracts" see the whole document -----	1,2,4-8, 11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 May 1997

Date of mailing of the international search report

22.05.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Couckuyt, P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der. Internationale No
PCI/FR 96/01820

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K7/48 A61K35/78

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	JOURNAL OF ETHNOPHARMACOLOGY, vol. 40, no. 2, 1993, IRELAND, pages 137-140, XP000671642 IROBI O.N.: "antifungal activities of crude extracts of mitracarpus villosus" voir le document en entier ---	1,2,4,5, 7,8,11
X	INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACOGNOSY, vol. 32, no. 2, 1994, pages 191-196, XP000671640 EKPENDU T. O.: "antiinflammatory and antimicrobial activities of mitracarpus scaber extracts" voir le document en entier -----	1,2,4-8, 11

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

6 Mai 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22.05.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Couckuyt, P